

**Diagnostischer Wert von ADC-Parameterkarten in der MR-Diagnostik des
Prostatakarzinoms: Einfluss der Wahl verschiedener b -Werte**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von:	Dipl.-Phys. Gregor Thörmer
Geboren am:	29.04.1984 in Waltershausen
angefertigt am:	Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Betreuer:	Professor Dr. med. Thomas Kahn Dr. rer. nat Harald Busse

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 29.01.2013

INHALT

Bibliographische Beschreibung.....	4
Bibliographic information	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Vorbemerkungen	7
Einführung.....	9
1. Prostatakarzinom.....	9
2. Therapeutische Management.....	10
3. Frühdiagnostik, Staging und Grading	12
4. MR-Diagnostik der Prostata.....	15
Publikationsmanuskript.....	18
Literaturverzeichnis.....	31
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	38
Lebenslauf	39
Publikationen.....	41
Danksagung	42

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Thörmer, Gregor

Diagnostischer Wert von ADC-Parameterkarten in der MR-Diagnostik des Prostatakarzinoms:

Einfluss der Wahl verschiedener b -Werte

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Dissertation

42 S., 63 Lit., 6 Abb., 4 Tab.

Referat:

Zielsetzung: Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist wesentlicher Bestandteil der Magnetresonanztomographie des Prostatakarzinoms (PCa). Aus entsprechenden Rohdaten, aufgenommen bei verschiedenen b -Werten (Diffusionswichtungsfaktoren), kann der Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient - ADC) abgeschätzt werden, der ein sensibler Indikator für maligne Veränderungen der Gewebearchitektur ist. Die absoluten ADC-Werte sind allerdings stark von der Wahl der zugrundeliegenden b -Werte abhängig und darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Wahl der b -Werte einen signifikanten Einfluss auf die visuelle Analyse, insbesondere auf die Abgrenzbarkeit der Läsion von der Umgebung und auf den Kontrast hat. Es wurde daher untersucht, inwieweit die Wahl der b -Werte den diagnostischen Wert des ADC im Hinblick auf die Detektion und Beurteilung des PCa hat.

Methodik: 41 konsekutive Patienten mit gesichertem PCa erhielten eine multiparametrische, endorektale MR-Bildgebung bei 3 Tesla. Die ADC-Karten wurden retrospektiv auf Basis vier verschiedener Kombinationen von b -Werten (0-800 s/mm²) berechnet. Drei Untersucher bestimmten die „führende“ Läsion und beurteilten dann den diagnostischen Wert der jeweiligen ADC-Karten (Visual Score - VS) mit sehr gut (2), befriedigend (1) oder schlecht (0). Für die quantitative Auswertung wurden der mittlere ADC für gesundes und für Tumorgewebe bestimmt. Unterschiede in Abhängigkeit von den gewählten b -Werten wurden mittels statistischer Tests (einseitige ANOVA, Faktor Methode, Signifikanzniveau 5 %) ausgewertet.

Ergebnisse: 85 % der Tumoren wurden von den Auswertern richtig erkannt. Die Wahl der b -Werte hatte hochgradig signifikanten ($P < 0,001$) Einfluss auf die absoluten ADC-Werte in gesundem und verändertem Gewebe. ADC-Karten auf Basis von $b = [50, 800]$ und $[0, 800]$ wurden am besten ($VS = 1,6 \pm 0,3$) und zweitbesten ($VS = 1,1 \pm 0,3$; $P < 0,001$) bewertet. Insbesondere für niedrig-gradige Karzinome (Gleason Score ≤ 6 , 13/41 Patienten), wurde nur die Kombination $[50, 800]$ besser als befriedigend ($VS = 1,4 \pm 0,3$) bewertet. Der mittlere Tumor-ADC zeigte eine moderate aber signifikant negative Korrelation (Spearman ρ : -0,38 bis -0,46; $P < 0,05$) mit dem Gleason Score.

Schlussfolgerung: Absolute ADC-Werte sind stark von der Wahl der zugrundeliegenden b -Werte abhängig und eignen sich daher nicht zur allgemeingültigen Charakterisierung von Prostatakarzinomen. Ein minimaler b -Wert > 0 s/mm² wird für die Berechnung der ADC-Karten im Hinblick auf eine nachweislich verbesserte visuelle Auswertbarkeit empfohlen.

BIBLIOGRAPHIC INFORMATION

Thörmer, Gregor

Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values

University of Leipzig, Faculty of Medicine, dissertation

42 p., 63 bibliographical references, 6 fig., 4 tab.

Abstract:

Objectives: Diffusion-weighted imaging (DWI) has become an integral part of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) for the detection and localization of prostate cancer (PCa). Diffusion-weighted images taken at different b values (diffusion-weighting factors) allow for the calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC), which is a sensitive parameter to detect malignant changes of the tissue architecture. Different choices of b values, however, will generally lead to corresponding variations in the resulting absolute ADC values. In addition, there is also evidence that the choice of b values has a significant influence on visual analysis, in particular on lesion delineation and visual ADC contrast. The aim of this study was therefore to evaluate the influence of the choice of b values on the diagnostic value of the ADC for the detection and grading of PCa.

Methods: Forty-one patients with biopsy-proven PCa underwent endorectal 3-T MRI before prostatectomy. Different combinations of b values (0–800 s/mm²) were used to calculate four representative ADC maps. Mean ADCs of tumours and non-malignant tissue were determined. Tumour appearance on different ADC maps was rated by three radiologists by assigning a visual score (VS) of 2 (good), 1 (fair), or 0 (poor), respectively. Differences with the choice of b values were analysed using one-way ANOVA.

Results: The choice of b values had a highly ($P<0.001$) significant influence on the absolute ADC in each tissue. Maps using $b=[50, 800]$ and $[0, 800]$ were rated best ($VS=1.6\pm0.3$) and second best (1.1 ± 0.3 , $P<0.001$). For low-grade carcinomas (Gleason score ≤ 6 , 13/41 patients), only the former choice received scores better than fair ($VS=1.4\pm0.3$). Mean tumour ADCs showed moderate but significant negative correlation (Spearman's ρ between -0.38 and -0.46, $P<0.05$) with Gleason score.

Conclusions: Absolute ADC values strongly depended on the choice of b values and therefore should be used with caution for diagnostic purposes. A minimum b value of greater than zero is recommended for ADC calculation to improve the visual assessment of PCa in ADC maps.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area under the curve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CG	Central gland
CSI	Chemical shift imaging
DRU	Digital rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EERPE	Endoskopisch-extraperitoneale, radikale Prostatektomie
FA	Flip angle
FOV	Field of view
GS	Gleason score
IPR	In-plane resolution
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
PCa	Prostate cancer, Prostatakarzinom
PRESS	Point-resolved spectroscopy (volume localisation)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	Peripheral zone
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
SD	Standard deviation
ST	Slice thickness
T2w	T2-weighted
TR / TE	Repetitions-/ Echozeit
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TRUS-bx	TRUS-geführte Biopsie
VS	Visual score

VORBEMERKUNGEN

Für die Darstellung der Ergebnisse wurde die kumulative Form der Promotion gewählt. Die hierfür erforderliche Publikation ist am 17.04.2012 in European Radiology erschienen (elektronische Publikation vor Druck) und wurde in diese Arbeit eingefügt. Die Publikation beinhaltet alle relevanten experimentellen Daten sowie eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse.

Bibliographischer Nachweis der Publikation:

Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, Franz T, Do M, Stolzenburg J-U, Horn L-C, Kahn T, Busse H (2012) Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. Eur Radiol DOI 10.1007/s00330-012-2432-3 [Epub ahead of print]

Weitere wissenschaftliche Beiträge zur Thematik:

1. Thörmer G (2010) Erweiterte MRT-Diagnostik der Prostata bei 3 Tesla. Vortrag. 11. Gemeinsame Jahrestagung der Sächsischen und Thüringischen Radiologischen Gesellschaft, Zeulenroda
2. Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Garnov N, Moche M, Kahn T, Busse H (2011) Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. Vortrag. Abstract in Proceedings of the 19th International Society for Magnetic Resonance Imaging in Medicine (ISMRM) Annual Scientific Meeting, Montreal

3. Thörmer G, Reiss-Zimmermann M, Otto J, Moche M, Garnov N, Kahn T, Busse H (2011) Grundlagen zu einer endorektalen MR-Elastographie der Prostata. Vortrag. Abstract in RöFo S01: 92. Deutscher Röntgenkongress und 6. Gemeinsamer Kongress der DRG und ÖRG, Hamburg (Young Investigator Award 2011 der Deutschen Röntgengesellschaft)
4. Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Garnov N, Moche M, Kahn T, Busse H (2011) Diagnostischer Wert des ADCs bei Patienten mit Prostatakarzinom: Einfluss der Wahl verschiedener *b*-Werte. Vortrag. Abstract in RöFo S01: 92. Deutscher Röntgenkongress und 6. Gemeinsamer Kongress der DRG und ÖRG, Hamburg
5. Thörmer G, Reiss-Zimmermann M, Otto J, Garnov N, Moche M, Kahn T, Busse H (2012) MR elastography of the prostate using an endorectal coil for actuation: feasibility in a phantom and porcine prostate. Poster. Abstract in Proceedings of the 20th ISMRM Annual Scientific Meeting, Melbourne
6. Thörmer G, Otto J, Schröder C, Garnov N, Reiss-Zimmermann M, Horn LC, Do M, Stolzenburg JU, Moche M, Kahn T, Busse H (2012) Combination of MR spectroscopic and diffusion weighted imaging of the prostate for the prediction of tumor aggressiveness. Poster. Abstract in Proceedings of the 20th ISMRM Annual Scientific Meeting, Melbourne
7. Thörmer G, Otto J, Schröder C, Garnov N, Reiss-Zimmermann M, Horn LC, Do M, Stolzenburg JU, Moche M, Kahn T, Busse H (2012) Wertigkeit der diffusionsgewichteten und spektroskopischen MR-Bildgebung für eine Vorhersage der Tumoraggressivität beim Prostatakarzinom. Vortrag. Abstract in RöFo S01: 93. Deutscher Röntgenkongress und 7. Gemeinsamer Kongress der DRG und ÖRG, Hamburg

EINFÜHRUNG

1. Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes mit etwa 58.000 neuen Fällen pro Jahr eine der häufigsten Krebsneuerkrankungen des Mannes in Deutschland (1). Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 1980 bis 2004 war das Prostatakarzinom darüber hinaus jene Krebserkrankung, die den höchsten Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz zeigte. Dieser Anstieg, insbesondere ab Ende der 1980er Jahre, dürfte in erster Linie auf die intensiviertere diagnostische Testung auf das prostata-spezifische Antigen (PSA) im Blut zurückzuführen sein. Dies wird auch durch die Zahlen anderer epidemiologischer Studien, z.B. für die USA bestätigt (2): In den Jahren nach der Zulassung des PSA-Testes (1986), und damit der flächendeckenden Nutzung in der klinischen Routine, zeigte sich ein rapider Anstieg der Fallzahlen mit einem Maximum in den frühen 1990er Jahren. Inzwischen haben sich diese Zahlen auf einem konstanten und in etwa 20 % höheren Niveau im Vergleich zum Zeitraum vor der Einführung des PSA-Tests eingeepegelt (1,2). Aufgrund der hohen Prävalenz bei älteren Männern (über 90 % der Erkrankten sind älter als 60 Jahre und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren) ist im Zuge des demographischen Wandels der deutschen Bevölkerung bis zum Jahr 2020 mit einem kontinuierlichen Anstieg auf etwa 76.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen (1). Das Prostatakarzinom muss daher als eine Erkrankung von epidemiologischem Ausmaß betrachtet werden.

Den ansteigenden Fallzahlen steht seit Mitte der neunziger Jahre in mehreren westlichen Industrienationen eine gleichbleibende oder sogar sinkende Sterblichkeit gegenüber (1–3). Dieser Trend zeigt sich auch in jüngst veröffentlichten Zahlen des

nationalen Krebsforschungszentrums der USA, wonach die altersbereinigte Mortalitätsrate pro 100.000 Männer zwischen 2000 und 2008 von 30,4 auf 22,8 Personen sank (4). Dies entspricht einem Rückgang um etwas mehr als 20 %. Leider bieten alle aktuell verfügbaren, bevölkerungsbezogenen Studien keine ausreichenden Informationen über die individuellen Krankheitsverläufe, um eindeutige, evidenzbasierte Ursachen für diesen Rückgang zu identifizieren. Dennoch ist anzunehmen, dass die Entdeckung der Erkrankung in immer früheren Stadien (5) und damit deren bessere Therapierbarkeit wesentliche Ursachen für diesen Rückgang sind. So belegen z.B. die Daten einer schwedischen Studie, dass der Anteil der in einem bereits organübergreifendem Stadium entdeckten Tumore (Stadium T3 oder höher) von über 40 % im Jahr 1995 auf 25 % im Jahr 2005 zurückgegangen und im gleichen Zeitraum der Anteil der kurativ behandelten Karzinome von etwa 10 % auf über 40 % angestiegen ist (5).

2. Therapeutische Management

Die radikale Prostatektomie gilt heute als Standardverfahren zur kurativen Behandlung von Frühstadien der Erkrankung, d.h. bei organbegrenztem Tumorwachstum und noch vor Beginn einer Metastasierung (6). In Deutschland entscheiden sich beispielsweise 68 % der unter 70-jährigen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom für eine radikale Prostatektomie (7). Diese Patienten haben exzellente Heilungschancen, allerdings besteht ein relativ hohes Risiko operationsbedingter Komorbiditäten, wie z.B. Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion (8). Diese Komplikationen wirken sich z.T. gravierend auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen aus. Nerverhaltende Operationstechniken, wie z.B. die endoskopisch-extraperitoneale, radikale Prostatektomie (EERPE) (9) und deren Weiterentwicklungen (10), erlauben eine deutliche Reduzierung unerwünschter Therapiefolgen.

Für Patienten mit bereits organübergreifendem Tumorwachstum ist eine strahlentherapeutische Behandlung ggf. in Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie die seitens der Europäischen Gesellschaft für Urologie empfohlene Strategie (11). Obwohl neuere Arbeiten darauf hinweisen, dass durch eine moderne Bestrahlungsplanung und Techniken wie die Dosismodulation (12,13) Komorbiditäten reduziert werden können, sind neben Inkontinenz und Darmirritationen als akuten Bestrahlungsnebenwirkungen auch eine erektile Dysfunktion als Folge der radiogenen Spättoxizität relativ häufig (14). Bei der Hormontherapie steht ebenfalls die sexuelle Dysfunktion als Komplikation im Vordergrund, wobei auch Gewichtszunahme und kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet worden sind (15).

Die auftretenden Nebeneffekte sowohl palliativer wie auch kurativer Behandlungswege werden von einigen Autoren im Kontext der zum Teil sehr unterschiedlichen biologischen Aggressivität der individuellen Karzinome sehr kritisch bewertet (16,17). Tatsächlich legen aktuelle epidemiologischer Daten den Verdacht einer Übertherapie vieler Prostatakarzinome nahe, die in der natürlichen Lebensspanne der betroffenen Patienten möglicherweise niemals symptomatisch geworden wären (16). Infolgedessen werden in der jüngeren Vergangenheit auch minimalinvasive Therapiemethoden wie der hoch-fokussierte Ultraschall (18), die interstitielle (lokale) Lasertherapie (19) oder die Hochdosis-Brachytherapie (20) zur kurativen und palliativen Behandlung von Prostatakarzinomen evaluiert. Da auch diese ihrerseits mit Nebenwirkungen einhergehen, werden zunehmend alternative Behandlungsstrategien wie das sogenannte „Active Surveillance“ erwogen, deren Ziel die Vermeidung einer Überbehandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ist (21). Diese Strategie sollte klar vom „Watchful Waiting“ unterschieden werden, das sich gegenüber der radikalen Prostatektomie hinsichtlich des Langzeitüberlebens deutlich unterlegen gezeigt hat, da die Patienten erst dann palliativ behandelt werden, wenn sie Symptome zeigen (22). Statt einer Therapievermeidung

wird beim Active Surveillance vielmehr eine Therapieindividualisierung angestrebt. Patienten mit einem niedrig-gradigen, potentiell kurativ behandelbaren Tumor werden *zunächst* nicht radikal operiert, sondern in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beobachtet. Erst wenn ein Progress der Erkrankung festgestellt wird, kommt es zur Therapie (23). Es besteht die Hoffnung, dass damit die Behandlung bei manchen Patienten um einige Jahre aufgeschoben (21) oder sogar komplett vermieden werden kann (24). Man muss jedoch auch anmerken, dass es zum jetzigen Zeitpunkt weder evidenzbasierte Einschlusskriterien für ein Active Surveillance, noch harte Kriterien für den Wechsel in ein „aktives“ Therapieschema gibt (17).

Die Vielzahl von Therapieoptionen für die jeweiligen Stadien, bei denen Nutzen und Risiko individuell abgewogen werden müssen (25), ohne auf evidenzbasierte Daten einer großangelegten randomisierten Vergleichsstudie zurückgreifen zu können (11), macht das therapeutische Management des Prostatakarzinoms zu einer individuellen Herausforderung (17). Seitens der nordamerikanischen Fachgesellschaft für Urologie wird daher empfohlen, den Patienten im Rahmen eines sogenannten „Informed and Shared Decision Making“ von Beginn in den Prozess der Therapiewahl einzubeziehen (25). Bei der Abschätzung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relation kommt der Frühdiagnostik, dem prätherapeutischen Staging und Grading der Erkrankung eine entscheidende Funktion zu.

3. Frühdiagnostik, Staging und Grading

Der PSA-Test, die digital rektale Untersuchung (DRU) und der transrektale Ultraschall (TRUS) der Prostata, ggf. gefolgt von einer systematischen Stanzbiopsie, sind die leitliniengerechten Maßnahmen, die dem Urologen in der Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms zur Verfügung stehen. Eine Stanzbiopsie ist bei einer Überschreitung altersabhängiger PSA-Grenzwerte (2,5-4,0 ng/ml) aber auch bei normwertigem PSA, jedoch verdächtigem Tastbefund indiziert, empfohlen wird eine Kombination beider Tests (11).

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie zum Prostatakarzinom empfiehlt bei vorliegendem Verdacht weiterhin eine Abklärung durch die systematische Entnahme von 10 bis 12 Stanzzyllindern parasagittal aus der blasennahen Prostatabasis, der zentralen Region und der apikalen Region (11); üblicherweise mittels transrektaler, ultraschall-gestützter Stanzbiopsie (TRUS-bx). Sofern in den histologischen Präparaten Muster eines Adenokarzinoms nachgewiesen werden können, wird durch den Pathologen der Grad der Entdifferenzierung bestimmt, d.h. wie stark sich das Tumorgewebe mikroskopisch von normalen Zellen der Prostata unterscheiden. Ein sehr verbreitetes System zur Bewertung ist das Gleason Grading System (26). Hierbei werden zunächst das vorherrschende und zweithäufigste Muster der Drüsenarchitektur des Prostatakarzinoms mit Punktwerten zwischen 1 und 5, dem sogenannten Gleason-Grad, klassifiziert. Danach wird deren Summe, der sogenannte Gleason-Score, gebildet. Da es Hinweise gibt, dass jedes Prostatakarzinom eine mehr oder weniger gleichbleibende Malignität und Wachstumsrate aufweist, erscheint der sog. „biologische Determinismus“, die gute Korrelation des Gleason Score mit der Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie, plausibel (26). Obwohl der anhand der Biopsiepräparate bestimmte Wert nicht selten zu niedrig ausfällt (sog. „Undergrading“), ist der Gleason Score heute ein wertvoller Parameter zur Abschätzung der Malignität und damit ein wichtiger Faktor für die Therapieentscheidung. Üblicherweise schließt sich nach positiver TRUS-bx eine Ausbreitungsdiagnostik zur Bestimmung des Tumorstadiums an; die Einteilung erfolgt hier nach der *TNM-Klassifikation* (27).

Obwohl mit Hilfe der empfohlenen Frühdiagnostik mittlerweile deutlich mehr Prostatatumoren in therapierbaren Stadien entdeckt werden als noch vor wenigen Jahrzehnten, haben die jeweiligen Maßnahmen verschiedene Limitationen. So werden mit der digital-rektalen Untersuchung - vor Einführung des PSA-Bluttests die einzige Möglichkeit zur Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms (28) - überwiegend größere Raumforderungen erkannt, die in der Mehrzahl einem bereits kapselüberschreitenden Tumor entsprechen (29), der mit

einer schlechten Prognose verknüpft ist (30,31). Auch das prätherapeutische T-Staging, das unter Einbeziehung des DRU-Befundes erfolgt, ist in weniger als 50 % der Fälle korrekt.

Der PSA-Wert ist in der Früherkennung zwar wesentlich sensitiver als die DRU aber leider kein tumor- sondern ein gewebespezifischer Marker. Infolgedessen können auch gutartige Veränderungen wie die benigne Prostatahyperplasie (BPH), entzündliche und infektiöse Prozesse (Prostatitis, Harnwegsinfekt) sowie vorangegangene operative Eingriffe zu einer deutlichen Erhöhung des PSA-Wertes führen, ohne dass eine maligne Erkrankung vorliegt (32). Verschiedene Studien belegen, dass die Nachweisrate eines Prostatakarzinoms zwar mit dem PSA-Wert steigt (11), im PSA-Bereich von 4 bis 10 ng/ml aber dennoch bei nur etwa 25 % liegt (33). Patienten mit längerfristig erhöhtem PSA-Wert werden sich ggf. mehrfach Stanzbiopsien bis hin zur Sättigungsbiopsie unterziehen, bei der 24 oder mehr Proben flächig aus dem gesamten Organ entnommen werden (34), ohne dass ein Tumor entdeckt wird. Dies verursacht nicht nur erhebliche Kosten, es kann neben der physischen auch eine psychische Belastung für die Patienten darstellen (35). Umgekehrt schließt ein PSA-Wert unter 4 ng/ml nicht das Vorhandensein eines Tumors aus; so gibt es Hinweise dass die Nachweisrate im Bereich zwischen 2,5 und 4 ng/ml bei nahezu 20 % liegt (36).

Ein anderer Aspekt, der mutmaßlich zur geringen Nachweisrate beiträgt, ist in der Methodik der (ultraschall-geführten) Fächerbiopsie zu sehen. Die Sensitivität der TRUS-bx wird im Allgemeinen als relativ gering eingeschätzt; man kann annehmen, dass etwa ein Drittel aller Tumoren bei der ersten Biopsie nicht entdeckt werden (33). Das liegt maßgeblich daran, dass bei der TRUS-bx in Ermangelung einer anatomischen Darstellung der Prostatasubstruktur und der selten zuverlässigen Abgrenzbarkeit maligner Veränderungen (37,38) die Biopsieproben zwar über das Organ gefächert, aber sonst ungezielt entnommen werden. Ein weiterer limitierender Aspekt ist, dass bei der TRUS-bx aus den rektumfernen Bereichen der Prostata, in denen nach Schätzungen bis zu 25 % aller Karzinome entstehen (39), nur unzureichend Probenmaterial entnommen wird (40). Positive Ergebnisse der TRUS-

bx bestätigen zwar den klinischen Verdacht eines Prostatakarzinoms, liefern aber nur eingeschränkte Informationen über die räumliche Ausbreitung und den Grad der Differenzierung. Durch die häufig multifokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms ist damit ein akkurates, prä-therapeutisches Grading schwierig. Ein Undergrading, das Schätzungen zu Folge in der Hälfte aller Fälle auftritt (41), zieht jedoch ggf. einen suboptimalen Therapieansatz nach sich.

Im Spannungsfeld einer sehr hohen Inzidenz, relativ geringer Mortalität, unsicherer Prognosemarker und einer nach wie vor relativ großen Wahrscheinlichkeit der therapiebedingten Morbidität gewinnt die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata zunehmend an Bedeutung (42).

4. MR-Diagnostik der Prostata

Bereits zum Zeitpunkt der Einführung der MRT in die klinische Routine gab es Ambitionen, diese neue bildgebende Technik auch für die Untersuchung der Prostata zu evaluieren (43). Trotz offensichtlicher Schwierigkeiten, wie der damals vergleichsweise schlechten Bildqualität und der ungenügenden Darstellung sehr kleiner Herde aufgrund der für bildgebende Verfahren „ungünstigen“ Lage der Prostata im Körper, wurde in den frühen Arbeiten bereits das zukünftige diagnostische Potential der Prostata-MRT unterstrichen (44). Im Unterschied zu anderen bildgebenden Verfahren wie dem Ultraschall oder der Computertomografie ist mittels der sogenannten T2-gewichteten Bildgebung in modernen Hochfeld-MRTs eine verlässliche Darstellung der Prostatasubstruktur möglich. Im Zuge technischer Weiterentwicklungen wie der endorektalen Bildgebung (45) und der Verfügbarkeit von 3-Tesla-Geräten in der klinischen Praxis (46,47) hat sich die MRT zum derzeit empfindlichsten Verfahren entwickelt, um suspekte Herdbefunde in der Prostata zu detektieren und zu lokalisieren (42). Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten, z.B. dem

Mammakarzinom (48,49), spielen für die Bildgebung der Prostata neben der konventionellen, morphologischen Bildgebung funktionelle MR-Techniken zunehmend eine Rolle. In der sogenannten multiparametrischen MR-Diagnostik können mit speziellen Messprotokollen beispielsweise Rückschlüsse auf eine eingeschränkte Diffusion durch ein diffuses Zellwachstum, eine pathologische Kontrastmittel-Dynamik aufgrund eines stark vaskularisierten Tumors oder eine malignomsuspekte Veränderung der Stoffwechselmetabolite getroffen werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch die Kombination mehrerer dieser Parameter eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Prostatakarzinoms erreicht werden kann (50–60).

Infolgedessen empfehlen seit kurzer Zeit verschiedene nationale und übernationale urologische Fachgesellschaften ein diagnostisches, multiparametrisches MRT, ggf. gefolgt von einer gezielten MR-Biopsie bei Patienten mit fortbestehendem klinischen Verdacht für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nach mehrmalig (mindestens aber einmalig) negativer TRUS-bx (11,61). Trotz dieser vielversprechenden Entwicklung wird der Einsatz und Stellenwert der Schnittbildgebung in der Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms aber weiterhin kontrovers diskutiert, da eine Untersuchung im MRT zeitaufwändig und kostenintensiv ist und der Informationsgewinn häufig als klinisch nicht relevant eingestuft wird (25). Für die Primärdiagnostik oder gar ein flächendeckendes Screening kommt eine Untersuchung im MRT daher nicht in Frage (11).

Die Fachgesellschaften betonen jedoch, dass die multiparametrische MRT auch für andere Fragestellungen Potential besitzt. Ein aktuell in der Zeitschrift Nature erschienener Übersichtsartikel weist darauf hin, dass insbesondere die diffusionsgewichtete Bildgebung zum Management von Patienten mit Prostatakarzinom in den Fokus der Forschung rückt (62). So gibt es Hinweise, dass die diffusionsgewichtete MRT es ermöglicht, *nichtinvasiv* Informationen über die Tumorbiologie und damit die Aggressivität von Karzinomen zu erlangen. Dies könnte zukünftig eine Rolle für die Kontrolluntersuchungen bei einer Active

Surveillance, zur Identifizierung der therapieführenden Läsion, zur Evaluierung des Therapieansprechens und zur Vorhersage des Rezidivrisikos spielen (62).

Der Bildkontrast in der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung basiert auf Unterschieden in der Beweglichkeit der Wassermoleküle in verschiedenen biologischen Geweben. So ist die Beweglichkeit der Wassermoleküle oder Diffusion in malignen Tumoren aufgrund eines entarteten Zellwachstums im Vergleich zum normalen Drüsengewebe der Prostata eingeschränkt. Durch die Aufnahme mehrerer (mindestens zweier) Bilder bei verschiedenen Diffusionswichtungsfaktoren (b -Werten) ist es möglich den sogenannten Apparent Diffusion Coefficient (ADC) zu berechnen. Dieser ist ein Maß für die Fläche welche die Wassermoleküle in einer bestimmten Zeiteinheit überquert haben (Einheit: Quadratmillimetern pro Sekunde). Die ADC-Werte werden Pixel für Pixel berechnet und als Parameterkarte (ADC-Karte) angezeigt.

Ein Problem besteht darin, dass der Kontrast zwischen Prostatakarzinom und gesunder Prostata auf ADC-Parameterbildern stark von der Wahl der b -Werte abhängig ist. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass diese Wahl einen signifikanten Einfluss auf die visuelle Auswertung, insbesondere auf die Abgrenzbarkeit der Läsion von der Umgebung und auf den Bildkontrast hat. Aktuell besteht kein Konsens darüber, welche b -Werte zur Berechnung der ADC-Parameterkarten zum Einsatz kommen sollten. Standardisierte, reproduzierbare und zuverlässige Bildgebungsprotokolle sind jedoch eine Voraussetzung für die weitere Etablierung der multiparametrischen Prostata-MRT in der klinischen Praxis (63). Im nachfolgenden Publikationsmanuskript wurde als Teilaspekt dieser Fragestellung untersucht, inwieweit verschiedene, repräsentativ gewählte Kombinationen von b -Werten den diagnostischen Wert und die Validität von ADC-Parameterkarten in der Diagnostik des Prostatakarzinoms beeinflussen.

Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values

Gregor Thörmer · Josephin Otto ·
Martin Reiss-Zimmermann · Matthias Seiwerts ·
Michael Moche · Nikita Garnov · Toni Franz ·
Minh Do · Jens-Uwe Stolzenburg ·
Lars-Christian Horn · Thomas Kahn · Harald Busse

Received: 9 December 2011 / Revised: 25 January 2012 / Accepted: 13 February 2012
© European Society of Radiology 2012

Abstract

Objectives To evaluate the influence of the choice of b values on the diagnostic value of the apparent diffusion coefficient (ADC) for detection and grading of prostate cancer (PCa).

Methods Forty-one patients with biopsy-proven PCa underwent endorectal 3-T MRI before prostatectomy. Different combinations of b values (0–800 s/mm²) were used to calculate four representative ADC maps. Mean ADCs of tumours and non-malignant tissue were determined. Tumour appearance on different ADC maps was rated by three radiologists as good, fair or poor by assigning a visual score (VS) of 2, 1 or 0, respectively. Differences in the ADC values with the choice of b values were analysed using one-way ANOVA.

Results Choice of b values had a highly ($P < 0.001$) significant influence on the absolute ADC in each tissue. Maps using $b = [50, 800]$ and $[0, 800]$ were rated best (VS = 1.6 ± 0.3) and second best (1.1 ± 0.3 , $P < 0.001$), respectively. For low-grade carcinomas (Gleason score ≤ 6 , 13/41 patients), only the former choice received scores better than fair (VS = 1.4 ± 0.3). Mean tumour ADCs showed significant negative correlation (Spearman's ρ -0.38 to -0.46 , $P < 0.05$) with Gleason score.

Conclusions Absolute ADC values strongly depend on the choice of b values and therefore should be used with caution for diagnostic purposes. A minimum b value greater than zero is recommended for ADC calculation to improve the visual assessment of PCa in ADC maps.

Key Points

- Absolute ADC values are highly dependent on the choice of b values.
- Absolute ADC thresholds should be used carefully to predict tumour aggressiveness.
- Subjective ratings of ADC maps involving $b = 0$ s/mm² are poor to fair.
- Minimum b value greater than 0 s/mm² is recommended for ADC calculation.

Keywords Prostate cancer · Gleason score · Magnetic resonance imaging · Diffusion · Echo-planar imaging

Abbreviations

CG	central gland
CSI	chemical shift imaging
GS	Gleason score
PCa	prostate cancer
PZ	peripheral zone
VS	visual score

G. Thörmer · J. Otto · M. Reiss-Zimmermann · M. Seiwerts ·
M. Moche · N. Garnov · T. Kahn · H. Busse (✉)
Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
Leipzig University Hospital,
Liebigstrasse 20,
04103 Leipzig, Germany
e-mail: harald.busse@medizin.uni-leipzig.de

T. Franz · M. Do · J.-U. Stolzenburg
Department of Urology, Leipzig University Hospital,
Leipzig, Germany

L.-C. Horn
Institute of Pathology, University of Leipzig,
Leipzig, Germany

Introduction

Diffusion-weighted imaging (DWI) has become an integral part of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of prostate cancer [1]. Motion-sensitising gradients with amplitudes and duration typically given as

the characteristic b value are applied to encode the mobility of water molecules in the respective tissue [2]. Diffusion-weighted images taken at different b values allow for the calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC), which reflects the net displacement of water molecules per time (mm^2/s) in a given volume element (voxel). Malignant changes of the prostate gland are often associated with increased tissue cellularity or fibrosis, which will cause the restricted diffusion of water molecules [3]. Prostate regions with a low ADC and hyperintense appearance on strongly diffusion-weighted images are suggestive of prostate cancer (PCa). Recent studies even provide evidence that the absolute ADC value may serve as a parameter to non-invasively assess cancer aggressiveness [4, 5].

While the role of ADC mapping for the localisation of PCa is generally accepted [6–9], there is still no consensus about how many and which b values should be chosen to calculate the ADC. It is common to choose a b value of 0 and a second one in the 600–1,000 s/mm^2 range [6–11], but more than two b values [12, 13] and upper values greater than 1,000 s/mm^2 [13–15] have been used for analysis as well. Different choices of b values as well as different underlying diffusion models [12] will generally lead to corresponding variations in the resulting absolute ADC values. In addition, there is also evidence that the choice of b values has a significant influence on visual analysis, in particular on the lesion delineation and visual ADC contrast. Kim et al. [15], for example, have recently shown that ADC maps calculated from $b=0$ and 1,000 s/mm^2 were more sensitive and more accurate in predicting localised prostate cancer than those using $b=0$ and 2,000 s/mm^2 .

In order to improve the validity and prognostic value of ADC maps, this work aimed to determine the influence of the choice of b values on the diagnostic value of the ADC using different selections of b values from the common clinical range between 0 and 800 s/mm^2 .

Materials and methods

Patients and MR imaging

This study was approved by the institutional review board. Between February and July 2010, 44 consecutive patients with histologically confirmed prostate cancer were enrolled for endorectal MR examination of the prostate before radical prostatectomy. Patient ages ranged from 52 to 74 years with an average of 64 years. Median prostate-specific antigen (PSA) level and median Gleason score (GS) were 8.2 ng/mL (range 3.7–56 ng/mL) and 7 (range 6–9), respectively. Three patients were excluded from the study because of claustrophobia, concerns about the endorectal examination and an absolute contraindication (pacemaker). Written

informed consent was obtained from the remaining 41 patients.

Magnetic resonance imaging was performed at 3 T (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using the combination of a pelvic phased-array coil with an endorectal coil (eCoil, Medrad, Pittsburgh, PA, USA) for signal acquisition. The endorectal coil was filled with 30–40 mL of perfluorocarbon solution (perfluorooctyl bromide, ABCR GmbH, Karlsruhe, Germany) to minimise susceptibility artefacts. In all patients, peristalsis was suppressed by intravenous injection of 1 mg glucagon (Glucagen, Nordisk, Gentofte, Denmark) before the examination.

Fast T1-weighted localisation images were used to confirm the correct position of the endorectal coil and to define the slice orientation to be orthogonal to the prostatic urethra. Morphological imaging included a T2-weighted (T2w) fast spin-echo sequence (in-plane resolution $\text{IPR}=0.57\times 0.57\text{ mm}^2$, repetition and echo time TR/TE 4,400–4,600/126 ms, slice thickness $\text{ST}=3\text{ mm}$, 19–22 sections, field of view $\text{FOV}=110\times 110\text{ mm}^2$, flip angle $\text{FA}=120\text{--}135^\circ$) covering the whole prostate and the seminal vesicles in transverse, coronal and sagittal planes. Diffusion-weighted imaging was performed with a single-shot echo planar imaging sequence ($\text{IPR}=1.02\times 1.02\text{ mm}^2$, TR/TE 3,000/85 ms, $\text{ST}=3\text{ mm}$, 19–22 sections, $\text{FOV}=250\times 250\text{ mm}^2$) in transverse planes using b values of 0, 50, 400 and 800 s/mm^2 . Application of six averages resulted in a total DWI acquisition time of around 5 min. Spectroscopic imaging was performed using an established prostate protocol based on a combination of point-resolved spectroscopy (PRESS) volume localisation and 3D chemical shift imaging (CSI) covering the whole prostate in 8 slices [16]. Perfusion imaging was performed with a dynamic T1-weighted sequence (20 time steps every 12 s, $\text{IPR}=0.57\times 0.57\text{ mm}^2$, TR/TE 4.7/1.7 ms, $\text{ST}=3\text{ mm}$, 19–22 sections, $\text{FOV}=110\times 110\text{ mm}^2$, $\text{FA}=14^\circ$) in transverse planes during bolus injection of 15–20 mL contrast agent (Dotarem, Guerbet, Paris, France). The time between MR imaging and surgery was 1 day in 80.5 % of the cases, 2–4 days in 12.2 % and 11–16 days in 7.3 % of the cases.

Reference standard

After radical prostatectomy, the specimens were processed according to a clinically established protocol. Transverse, 4- to 5-mm-thick step sections perpendicular to the prostatic urethra were obtained yielding about 10 tissue slices per specimen. Each slice was subdivided into quarters and submitted as a whole for histopathological analysis resulting in about 40 samples per case. All slides were evaluated by one pathologist (L.C.H., 12 years of experience in urogenital conditions) who was blinded to the MRI findings. Cancer was classified according to the Gleason grading system. Tumour

foci were reported with respect to their location (apex, mid-land, base, dorsolateral) and lateral position (left, right).

Image processing

Maps of the ADC were retrospectively computed pixel by pixel from the raw data using a linear least-square fitting (Matlab, The Mathworks, Nattick, MA, USA) of the measured signal intensity S in the diffusion-weighted images against the corresponding b values assuming a simple mono-exponential decay

$$ADC = \ln[S_1/S_2]/(b_2 - b_1)$$

with S_1 and S_2 as the signal at the respective b values and ADC as the fit parameter.

Four combinations of b values (s/mm^2) were selected for ADC calculation: [0, 800] as *common*, [50, 800] as *mainly diffusion-weighted*, [400, 800] as *strongly diffusion-weighted*, and [0, 50, 400, 800] as *all parameters*.

Visual assessment

The four representative ADC data sets were displayed simultaneously without any annotations (patient names, b values) and explored slice by slice using a custom-made software tool developed under Matlab (Fig. 1). Three independent readers (J.O., M.R.Z. and M.S., with 1, 4 and 8 years of experience in body MR imaging) who were blinded to the histological findings were asked to identify the leading lesion. Transverse

T2w images could then be used to check or change their diagnostic decision. The readers were asked to rate the overall diagnostic quality (visual score, VS) of the ADC maps as good (VS=2), fair (VS=1) or poor (VS=0). The readers also rated the confidence in their decision on a four-point scale as 4 (definite lesion), 3 (probable lesion), 2 (uncertain) and 1 (no lesion found). The histopathological report served as the reference standard for the location of tumour foci.

Quantitative assessment

For quantitative analysis, all image data were reviewed by one radiologist (J.O.) and one physicist (G.T.) who had performed a total of 120 endorectal MRI examinations of the prostate at 3.0 T. Four widely used, independent criteria were considered to define regions suggestive of PCa: irregularly contoured low-signal-intensity foci in T2w images, low ADC values in the maps based on $b=50$ and $800 \text{ s}^2/\text{mm}$ with corresponding signal enhancement in DWI with $b=800 \text{ s/mm}^2$, contrast-time curves with fast wash-in and distinct wash-out, as well as abnormal metabolite ratios in CSI (choline + creatine/citrate greater than 0.8). However, the last two criteria were only used to double-check the location of a lesion. For example, a lesion was also included for analysis if it was only detected in DWI. If multiple lesions were seen, the lesion with the lowest signal on the ADC maps was considered to be the leading lesion. Freehand regions of interest (ROIs) were drawn within the boundaries of the hypointense area (Fig. 2). Mean

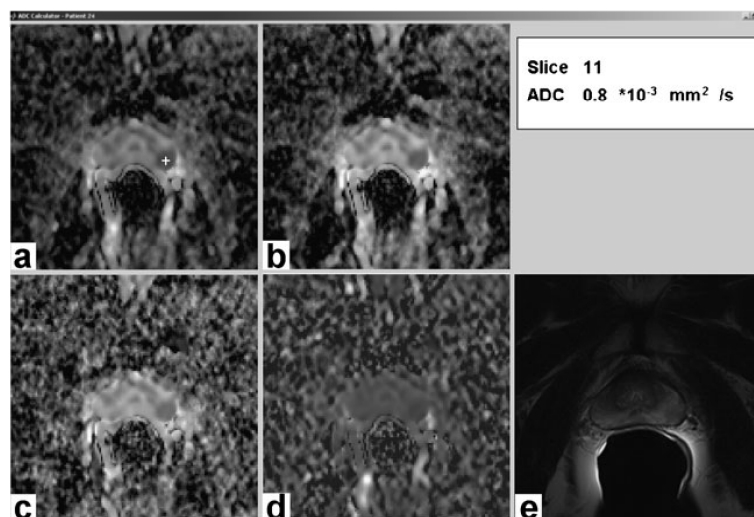


Fig. 1 Screenshot of the software tool used for DWI data inspection. Retrospectively calculated ADC maps based on four sets of b values (s/mm^2), **a** [0, 800], **b** [50, 800], **c** [400, 800], and **d** [0, 50, 400, 800]. **e** T2w image in the corresponding slice position. Data are from a 68-year-old patient with a PSA of 7.7 ng/mL and apical prostate cancer in the left

peripheral zone (white cross in **a**). Histopathological analysis after R0 resection of the prostate revealed a low-differentiated, intermediate-grade tumour with Gleason score 7 (4+3). Rounded averages of ratings by three readers were 1.3, 1.7, 1.3 and 0.3 (maximum 2.0) for individual maps **a–d**, respectively

ADC values and standard deviations (SD) inside the tumour ROI were determined for all sets of b values. Reference ROIs were drawn in regions of the peripheral zone (PZ) and the central gland (CG) that were not suggestive of cancer according to all criteria mentioned above, and were therefore assumed to be non-malignant. Corresponding mean \pm SD of the ADC as well as the ratio between malignant and non-malignant tissue, also referred to as normalised ADC, were calculated.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a significance level of 5 %. The precision of tumour detection was characterised by the positive predictive value (PPV), i.e. the number of true positives divided by the number of true and false positives. Interobserver agreement was evaluated with Fleiss' κ . Friedman and Wilcoxon signed-rank tests were used to compare the influence of different b values on the observer rankings. Quantitative

Table 1 Observer ratings of tumour appearance on ADC maps as a function of b value sets

	Set of b values			
	[0, 800]	[50, 800]	[400, 800]	[0, 50, 400, 800]
Rating by #1	1.40 (0.93)	1.90 (1.73)	1.10 (0.73)	0.03 (0.07)
Rating by #2	1.09 (0.67)	1.51 (1.20)	1.05 (0.80)	0.30 (0.07)
Rating by #3	0.89 (0.77)	1.43 (1.31)	0.60 (0.46)	0.43 (0.38)
Mean	1.13 (0.79)	1.61 (1.41)	0.92 (0.66)	0.25 (0.17)

All b values are in s/mm^2 . Average scores (good, 2; fair, 1; poor, 0) per b value set are mean values over all 41 patients; values in parentheses are mean values over 13 patients with low-grade cancers (Gleason 6). Observers had different levels of expertise (#1, resident; #2, attending; #3, senior radiologist)

differences in the absolute and normalised ADC values were tested with a one-way ANOVA and factor method.

Spearman's rank correlation coefficient was computed between mean absolute ADC of the leading lesion and the highest grade of malignancy reported by the pathologist

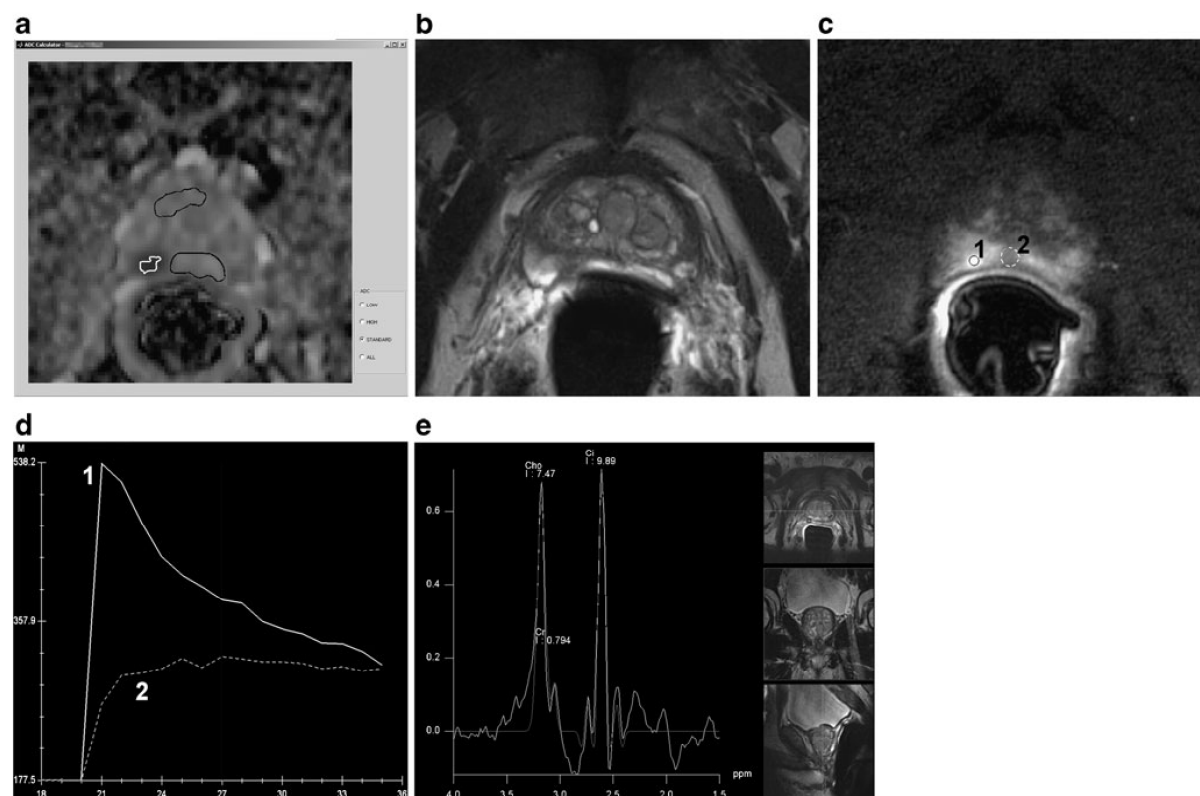


Fig. 2 Quantitative assessment of ADC data and selection of the leading lesion. Data are from a 65-year-old patient with a PSA of 8.2 ng/mL. **a** Screenshot of the software tool used for quantitative ROI analysis showing ADC map calculated with $b=[0, 800]$ (s/mm^2). ROIs were drawn inside the margins of the hypointense lesion (white) and in non-malignant

tissue regions (peripheral zone and central gland, grey) and defined using supplemental information from parameters like T2w (**b**), DCE-MRI (**c** + **d**) and CSI (**e**). Pathology confirmed an apical prostate cancer with a Gleason score of 6 (3+3) in the right peripheral zone

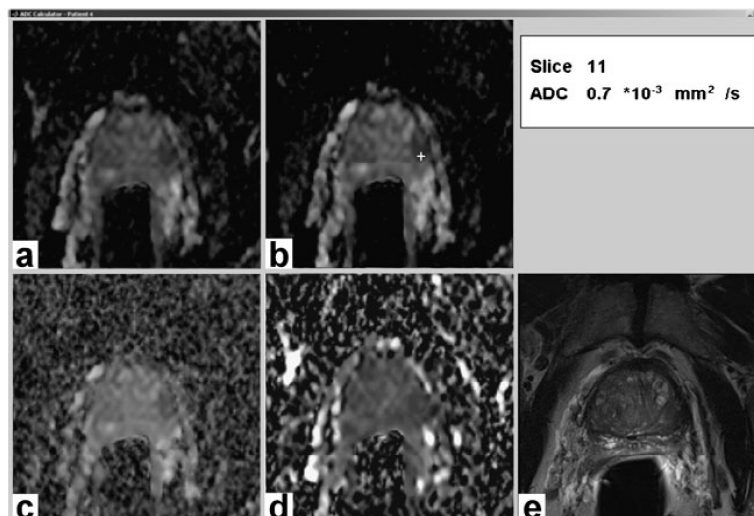


Fig. 3 ADC maps calculated with b value sets of (s/mm^2) **a** [0, 800], **b** [50, 800], **c** [400, 800] and **d** [0, 50, 400, 800] in a 70-year-old patient with a PSA of 5.0 ng/mL show a hypointense region in the left peripheral zone suggestive of prostate cancer. **e** T2w image in the corresponding slice position. Histopathology revealed a Gleason 6 (3+3) tumour at this

location covering less than 5 % of the whole prostatic parenchyma. The faint signal of the anatomical background in **b** is attributed to a reduced influence of perfusion effects (compare with **a**, for example). Rounded averages of ratings by three readers were 1.3, 1.7, 0.6 and 0.0 (maximum 2.0) for individual maps **a–d**, respectively

(Gleason score, GS). A one-way ANOVA with factor GS was used to test for significant differences in ADC. Patients were subdivided into two groups with low-risk and higher-risk cancers (combination of intermediate and high) following Gleason ($\text{GS} \leq 6$ vs. $\text{GS} \geq 7$) and D'Amico ($\text{GS} \leq 6$ and $\text{PSA} \leq 10$ ng/mL vs. $\text{GS} \geq 7$ or $\text{PSA} > 10$ ng/mL) classifications [17]. The power of the ADC to differentiate between low- and combined intermediate- and high-risk tumours was evaluated for both classifications by calculating the area under the curves (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curves. Differences in the ROC curves were analysed with a one-way ANOVA and factor method.

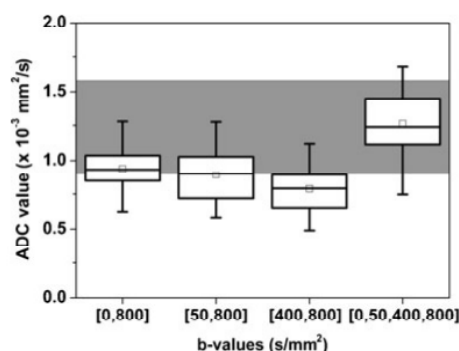


Fig. 4 Box-and-whisker plots of absolute ADCs in PCa for each of the four sets of b values indicating median (central line), mean (open square), first and third quartiles (box edges), and extreme data within $1.5 \times$ interquartile range (whiskers, no outliers). The grey area indicates the range of absolute ADC values in the literature reported for 3 T (see Table 4)

Results

Visual assessment

The precision (positive predictive value) in detecting the tumour with ADC information only was 66 %, 69 % and 69 % for the respective readers (J.O., M.R.Z. and M.S.). Adding information from morphological T2w imaging, this value increased to 85 %, 83 % and 88 %, respectively. The interobserver agreement in the evaluation of the leading lesion was $\kappa=0.71$.

For all patients, ADC maps calculated with b values [50, 800] and [0, 800] were rated best ($\text{VS}=1.6 \pm 0.3$, good rather than fair) and second best ($\text{VS}=1.1 \pm 0.3$, fair), while those involving all four b values received poor ($\text{VS}=0.3 \pm 0.2$) ratings (Table 1). For the patient subgroup with low-grade carcinomas (see Fig. 3 for example), the best scores ($\text{VS}=1.4 \pm 0.3$, between fair and good) were given for [50, 800] while maps from all

Table 2 Mean ADC and standard deviation for malignant (PCa) and non-malignant tissue in the peripheral (PZ) and central gland (CG) for four different sets of b values

	Set of b values			
	[0, 800]	[50, 800]	[400, 800]	[0, 50, 400, 800]
ADC (PCa) ^a	0.94 ± 0.18	0.89 ± 0.17	0.79 ± 0.16	1.26 ± 0.24
ADC (PZ) ^a	1.80 ± 0.23	1.71 ± 0.21	1.53 ± 0.21	2.30 ± 0.55
ADC (CG) ^a	1.64 ± 0.20	1.56 ± 0.15	1.39 ± 0.14	2.04 ± 0.32

Differences between methods are highly significant ($P < 0.001$)

^aReported in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Table 3 Average of normalised, cancer-to-healthy ADC ratios using four sets of b values for calculation

	Set of b values			
	[0, 800]	[50, 800]	[400, 800]	[0, 50, 400, 800]
ADC (PCa)/ ADC (PZ)	0.53±0.12	0.53±0.11	0.52±0.11	0.58±0.15
ADC (PCa)/ ADC (CG)	0.58±0.13	0.58±0.12	0.57±0.12	0.63±0.15

The b values are all given in s/mm^2 . Data are rounded to two decimal places. Differences between methods are not significant for both normalised ratios (PCa/PZ, $P=0.680$; PCa/CG, $P=0.412$)

remaining b value sets were rated less than fair ($VS<0.8$). Differences between [50, 800] and second best choices were highly significant ($P<0.001$).

On average, all observers rated their findings to be at least probably correct (3.0, 3.1 and 3.3 out of 4.0=definitely correct). For low-grade cancers ($GS\leq 6$, $n=13$), the observers were less confident in their decision (2.4, 2.7 and 2.8).

Quantitative assessment

Areas of tumour ROIs drawn on individual ADC maps ranged between 3.6 and 128.2 mm^2 and had median and mean sizes of 19.5 and 32.0 mm^2 , respectively. Cancer foci were located in the peripheral zone in 34 patients (83 %) and in the central gland in 7 patients (17 %). Tumours occupied 5–60 % of the prostatic parenchyma (mean 22 %, median 20 %) and 4 patients

(10 %) had non-organ-confined (pT3a or higher) cancer.

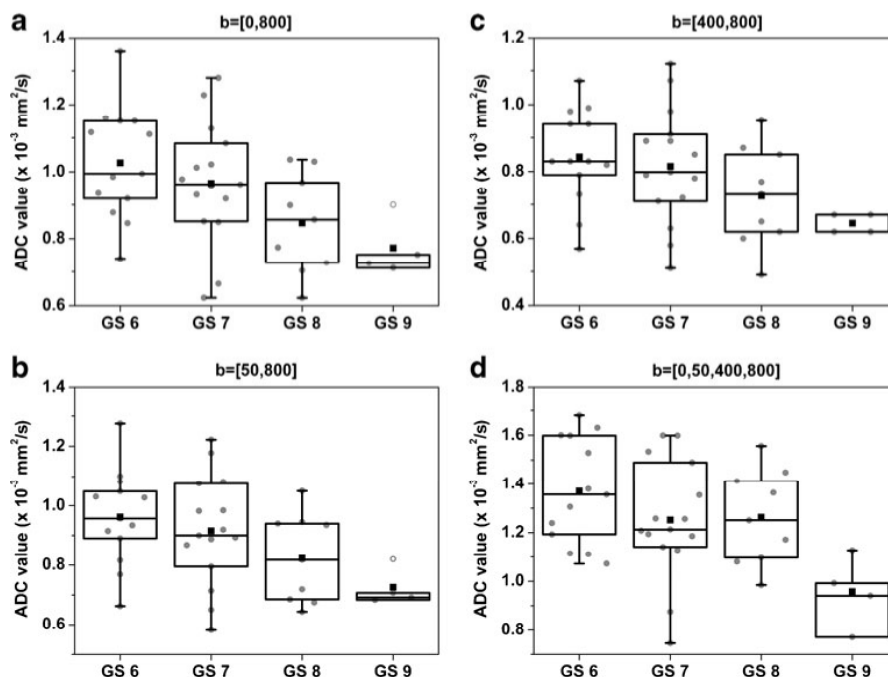
Differences in the tumour ADC values between PZ and CG (0.94 ± 0.18 vs. 0.92 ± 0.15 mm^2/s , calculated with $b=[0,800]$) were not significant ($P=0.73$) and therefore not further distinguished.

The choice of b values had a highly significant ($P<0.001$) influence on the absolute ADC values for both malignant and non-malignant tissue (Fig. 4, Table 2) except the normalised ADCs ($P=0.188$ for PCa/PZ and $P=0.127$ for PCa/CG, see Table 3). For all combinations of b values there was a significant ($P<0.05$) negative correlation between tumour ADC and GS with Spearman's ρ ranging between -0.38 for $b=[400, 800]$ and -0.46 for $b=[0, 800]$. Differences between individual Gleason score groups (Fig. 5) were significant ($P<0.05$) for all combinations but $b=[400, 800]$ ($P=0.076$). The histopathological evaluation revealed low-grade carcinoma in 13 patients ($GS\leq 6$) resulting in 11 patients at low clinical risk according to the D'Amico classification [17]. The power to discriminate low- from combined intermediate- and high-risk cancers was poor to fair for all b value choices with individual AUCs ranging between 65 and 70 % and 55 and 68 % for the respective classifications. The corresponding ROC curves (Fig. 6) showed no significant difference between the underlying b values ($P=0.996$ for the Gleason and $P=0.996$ for the D'Amico scores).

Discussion

A significant influence of the choice of b values on the absolute ADC in both malignant and non-malignant prostate

Fig. 5 Box-and-whisker plots of ADC values for lesions with different Gleason scores indicating median (central line), mean (square), first and third quartiles (box edges), extreme data within $1.5 \times$ interquartile range (whiskers) and outliers (open points). Negative correlation between tumour ADC and GS was found to be significant ($P<0.05$) with Spearman's $\rho=-0.46$ (a), -0.40 (b), -0.38 (c) and -0.38 (d). One-factor ANOVA revealed significant differences ($P<0.05$) of ADCs between GS groups for all combinations but c ($P=0.076$)



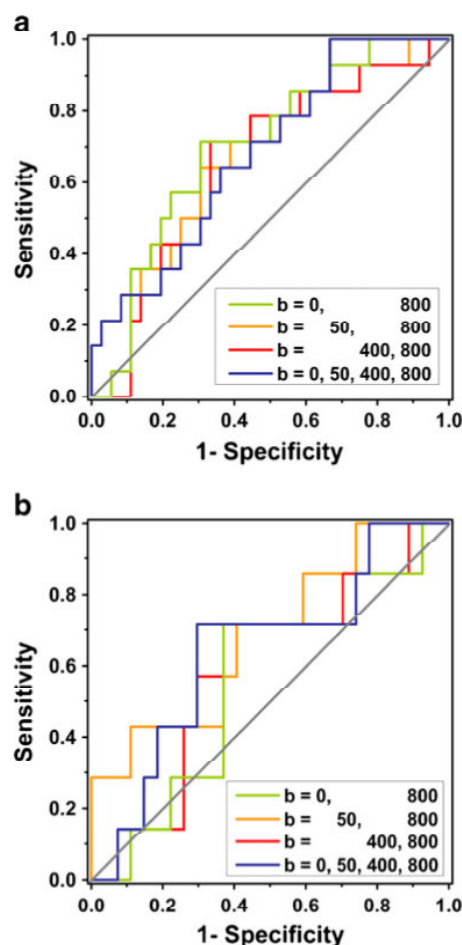


Fig. 6 ROC curves using four sets of b values in the order $b=[0, 800]$, $[50, 800]$, $[400, 800]$ and $[0, 50, 400, 800]$ for ADC calculation. **a** Prediction of low-grade lesions according to Gleason score ($GS \leq 6$) resulted in areas under the curve (AUC) of 0.70, 0.66, 0.65 and 0.68, respectively. **b** Prediction of lesions with low clinical risk according to the D'Amico classification resulted in AUCs of 0.55, 0.68, 0.59 and 0.64

tissue could be demonstrated. The smaller the b values used for ADC calculation, the higher were the resulting diffusion coefficients. These results agree well with fundamental work from Le Bihan et al. [18] and recent reports from Riches et al. [12]. This observation can be attributed to an increasing contribution of tissue perfusion and motion to the diffusion-weighted signal at smaller b values. The choice of higher b values can reduce this effect but the corresponding images will have a low signal-to-noise ratio (SNR). While some authors have argued that the diffusion coefficient then tends to decrease [14, 19], others have found an increased ADC for higher b values (2,000 vs 1,000 s/mm^2) [15].

Over the last few years, absolute ADC values have been considered a potential measure to distinguish malignant and non-malignant tissue. Selected literature results (Table 4),

however, reveal a substantial variation, which makes the independent recommendation of an ADC threshold difficult, if not impossible. Although factors like imaging hardware and parameters may generally affect the results, this study demonstrated significant ADC differences with the choice of b values alone. Normalised ADC values showed no such variation, which may be explained by the idea that the choice of b values influences both ADC values in a similar way. The normalised ADC might be a better choice for lesion characterisation because it was found to be less variable than the absolute ADC values. Further studies in a larger number of patients also including healthy controls, however, are required to provide further evidence.

In patients undergoing active surveillance, the ADC has been advocated by several groups to monitor changes in PCa aggressiveness [2, 4, 5]. Cancer aggressiveness is closely related to the level of cellular disorganisation, which can be assessed histologically and is commonly graded according to the Gleason grading system [20]. A high Gleason score corresponds to a very compact, randomly organised tumour with high cellular density. This effectively inhibits the motion of water protons and leads to a reduced diffusivity [21]. The ADC should therefore be inversely related to the Gleason score. In agreement with previously published results, our mean ADC in tumour ROIs also showed a significant negative correlation with prostatectomy Gleason scores. Although all b value combinations but the clinically unusual $b=[400, 800]$ showed significant differences, there was a considerable overlap of ADC values between different Gleason score groups. Likewise, the predictive power of ADC to distinguish low-risk from combined intermediate-risk and high-risk tumours was poor to fair. Similar results have also been reported by Turkbey et al. [4] who had analysed the predictability of the D'Amico score with the ADC. Hambrock et al. [5] determined a predictive power of 90 % for low-grade ($GS \leq 6$) cancers but had retrospectively used the histopathological information to outline only the most aggressive part of the tumour for ADC-ROI analysis. Therefore, their results represent an upper limit for predicting tumour aggressiveness as also pointed out by them.

There is an ongoing debate about the ideal set of b values and the most suitable fit model to be used in prostate DWI [13, 22]. Some authors have reported little diagnostic advantage in using higher b values (2,000 vs. 1,000 s/mm^2) for ADC calculation [14], while others have found the opposite to be the case [15]. The number of b values is also of clinical interest because it directly affects total MR data acquisition time. The focus of the present study was to evaluate the differences between four simple combinations of b values within a standard range (0–800 s/mm^2). The clinically unusual choice of [400, 800] largely avoided perfusion effects, resulting in small ADC values, but was very sensitive to

Table 4 Reported average ADC values for tumours (in any prostate region) and for non-malignant tissue in the peripheral (PZ) and central gland (CG)

Reference	Patient number	Field strength (T)	ERC used?	Set of s	ADC (PCa)	ADC (PZ)	ADC (CG)
[3]	12	1.5		[0, 240, 480, 720]	2.73±0.70	3.43±0.69	
[10]	62	3.0		[0, 700]	1.33±0.32	1.86±0.47	
[6]	37	3.0		[0, 1,000]	1.30±0.26	1.96±0.20	1.75±0.23
[26]	47	1.5	Yes	[0, 1,000]	0.96±0.14	1.57±0.18	1.44±0.31
[14]	26	1.5		[0, 1,000]	0.82±0.27	1.69±0.23	
[14]	26	1.5		[0, 2,000]	0.61±0.19	1.01±0.14	
[27]	38	1.5	Yes	[0, 800]	1.39±0.23	1.69±0.24	
[15]	48	3.0		[0, 1,000]	1.19±0.33	2.04±0.34	1.77±0.26
[15]	48	3.0		[0, 2,000]	1.58±0.41	2.61±0.36	2.23±0.37
[13]	12	1.5		[0–3,000] 16 steps	0.70±0.01	1.70±0.20	1.40±0.20
[4]	48	3.0	Yes	[0, 188, 375, 563, 750]	1.03±0.29	1.29±0.19	
[5]	51	3.0	Yes	[0, 50, 500, 800]	1.02±0.29	1.60±0.25	
[28]	158	3.0		[0, 1,000]	1.24±0.04	1.81±0.29	1.74±0.35
[22]	20	3.0	Yes	[0, 700]	1.33±0.10	2.14±0.10	
[22]	31	3.0	Yes	[0, 1,000]	0.92±0.05	1.59±0.04	
Current study	41	3.0	Yes	[0, 800]	0.94±0.18	1.80±0.23	1.64±0.20
	41	3.0	Yes	[50, 800]	0.89±0.17	1.71±0.21	1.56±0.15
	41	3.0	Yes	[400, 800]	0.79±0.16	1.53±0.21	1.39±0.14
	41	3.0	Yes	[0, 50, 400, 800]	1.26±0.24	2.30±0.55	2.04±0.32

ADC values are given in 10^{-3} mm²/s (mean and standard deviation)

ERC endorectal coil

signal fluctuations owing to the relatively low difference between the two values used for the exponential curve fit. While the combination of $b=0$ with b values within the 600–1,000 s/mm² range is very common in the literature (see Table 4), a choice of [0, 800] was only rated second best by three readers here. Instead, the combination [50, 800] received significantly higher ($P<0.001$) scores from all readers, which also applied to the subgroup of patients with low-grade carcinomas. This clear visual preference initially appears to be incompatible with the quantitative assessment, which showed no significant differences in the calculated ADC ratios between malignant and non-malignant regions. However, the mean ADC does not reflect the signal fluctuation (homogeneity) across the ROI, which has been reported to affect visual delineation of a region [15]. This is in agreement with our finding that the relative standard deviation of the tumour ROI was smallest for $b=[50, 800]$. Maier et al. [23] have also found that the fluctuations are highest at $b=0$ s/mm². These authors have already illustrated that although the signal decays with higher b values, the high absolute signal at $b=0$ s/mm² is overcompensated by the signal variation resulting in the lowest contrast to noise ratio.

Limitations of this work were the retrospective design, the limited number of patients, and that observer ratings were based on DWI and T2w data only. The reported

positive predictive value in identifying cancer was determined on a study group without healthy controls and can therefore not be directly compared with other studies. Although this study suggests that a b value of zero should not be included for (mono-exponential) ADC calculation, further work needs to be performed to find an optimal minimum b value, which may then even be higher than the 50 s/mm² used here. Histopathological findings were reported following the routine work-up in the Department of Pathology. Like other groups [4, 5], the reported grade of the most common tumour pattern was assumed to be that of the most suspicious lesion (= index lesion) in MRI. Given the multifocal nature of PCa, this may result in systematic overgrading. Furthermore, the reference ROIs in non-malignant tissues may have contained small tumour contributions that were not visible on the images. The same approach, however, has already been taken by other groups [24–26] and is deemed feasible here, because the primary goal was not the correlation of MRI lesions of the entire prostate to histopathology but to investigate the influence of the choice of b values. Even with whole-mount sections, the matching of MRI lesions to histopathological findings is not free of bias and errors [5, 24]. Lastly, the use of more complex methods of data analysis, such as bi-exponential decay functions or an extended use of b values were beyond the scope of this work. In addition, more complex diffusion

models do not necessarily provide better results than the widely used mono-exponential decay model. Riches et al. [12], for example, have compared mono-exponential and bi-exponential curve fitting in normal and malignant prostate tissue using multiple b values in the 0–800 s/mm² range at 1.5 T. If they had included minimum b values no greater than 20, the bi-exponential model would have described their data better, suggesting a fast perfusion component that is disregarded in our study. Conversely, for minimum b values greater than 20, the mono-exponential model was superior.

In conclusion, this study demonstrates that absolute ADC values are highly dependent on the underlying set of b values. *Fixed* ADC thresholds should therefore be used with great care to distinguish non-malignant from malignant tissues. On the basis of the observer ratings, a minimum b value greater than zero (e.g. 50 s/mm²) is recommended for ADC calculation to improve the visual assessment of PCa in ADC maps.

Acknowledgement Grant support from the German Federal Ministry of Education and Research under BMBF 13N10360 is gratefully acknowledged.

References

- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C et al (2011) Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 59:477–494
- Schlemmer H-P (2010) Multiparametric MRI of the prostate: method for early detection of prostate cancer? *Rofo* 182:1067–1075
- Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW (2001) Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 46:1054–1058
- Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al (2011) Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 258:488–495
- Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ et al (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453–461
- Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY (2007) Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3-T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 42:842–847
- Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S (2007) Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 25:146–152
- Haider MA, van der Kwast TH et al (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 189:323–328
- Tamada T, Sone T, Jo Y et al (2008) Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 28:720–726
- Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW (2006) Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 41:185–188
- Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho K-S (2009) Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection – a multireader study. *Radiology* 250:145–151
- Riches SF, Hawtin K, Charles-Edwards EM, de Souza NM (2009) Diffusion-weighted imaging of the prostate and rectal wall: comparison of biexponential and monoexponential modelled diffusion and associated perfusion coefficients. *NMR Biomed* 22:318–325
- Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A et al (2009) Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 27:355–359
- Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K (2008) High b -value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. *Magn Reson Med* 7:93–99
- Kim CK, Park BK, Kim B (2010) High- b -value diffusion-weighted imaging at 3-T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 194:W33–37
- Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ et al (2010) Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. *AJR Am J Roentgenol* 194:1414–1426
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H (2003) Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 21:2163–2172
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M (1988) Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168:497–505
- DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, Potchen MJ, Kuppusamy K (2000) High- b -value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1830–1836
- Gleason DF (1992) Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 23:273–279
- Uhl M, Altehoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Büchert M, Langer M (2002) MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 12:2335–2338
- Vargas HA, Akin O, Franiel T et al (2011) Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3-T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 259:775–784
- Maier SE, Tang Y, Panych LP, Mulkern RV, Tempany CM (2011) Non-monoexponential diffusion signal decay in prostate cancer. *Proc. of 19th ISMRM Annual Meeting and Exhibition, Montreal*
- Hom JJ, Coakley FV, Simko JP et al (2006) Prostate cancer: endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging – distinction of true-positive results from chance-detected lesions. *Radiology* 238:192–199
- Vilanova JC, Comet J, Barceló-Vidal C et al (2009) Peripheral zone prostate cancer in patients with elevated PSA levels and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 253:135–143
- Kim JH, Kim JK, Park B-W, Kim N, Cho K-S (2008) Apparent diffusion coefficient: prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. *J Magn Reson Imaging* 28:1173–1179
- Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW et al (2009) Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 252:449–457
- Park SY, Kim CK, Park BK, Lee HM, Lee KS (2011) Prediction of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with prostate cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: initial results. *Eur Radiol* 21:1111–1118

ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. med.

Diagnostischer Wert von ADC-Parameterkarten in der MR-Diagnostik des Prostatakarzinoms: Einfluss der Wahl verschiedener b -Werte

eingereicht von:	Gregor Thörmer
Geboren am:	29.04.1984 in Waltershausen
Angefertigt am:	Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Betreuer:	Professor Dr. med. Thomas Kahn Dr. rer. nat Harald Busse

April 2012

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion-weighted imaging - DWI) hat sich zu einem wesentlichen Bestandteil der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (MRT) des Prostatakarzinoms (PCa) entwickelt. Magnetfeldgradienten, deren Stärke und Dauer üblicherweise durch den b -Wert (Diffusionswichtungsfaktor) charakterisiert wird, kodieren die Stärke der Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe. Die Akquisition von diffusionsgewichteten Daten bei verschiedenen (mindestens zwei) b -Werten erlaubt die Berechnung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC), der die Nettobeweglichkeit (mm^2/s)

der Wassermoleküle (Diffusivität) in einem Volumenelement (Voxel) widerspiegelt. Maligne Veränderungen der Prostata sind häufig mit einer erhöhten zellulären Dichte und fibrotischen Veränderungen verbunden, die eine Restriktion der mittleren Diffusivität hervorrufen. Regionen mit einem verminderten ADC-Wert und einer korrespondierenden Signalerhöhung bei hohen b -Werten sind daher Verdachtsregionen für ein PCa. Aktuelle Studien geben Hinweise, dass der ADC aufgrund der Korrelation mit dem Grad der Gewebsveränderung ein Maß zur Vorhersage der Tumoraggressivität (Gleason Score) sein könnte.

Obwohl die Rolle der DWI in der Prostatadiagnostik grundsätzlich akzeptiert wird, herrscht noch kein Konsens über die Anzahl und Zusammenstellung der b -Werte zur Berechnung des ADC. Üblicherweise wird ein b -Wert von null mit Werten im Bereich zwischen 600 und 1000 s/mm^2 kombiniert, z.T. kommen auch noch höhere bzw. eine Vielzahl von b -Werten zum Einsatz. Jeder weitere b -Wert verlängert jedoch die Messzeit. Die jeweilige Kombination beeinflusst die resultierenden, absoluten ADC-Werte und das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Bildeindruck und Bildkontrast und damit die Identifizierbarkeit von Läsionen von der genauen Wahl der b -Werte abhängt. In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, inwieweit verschiedene Kombinationen klinisch üblicher b -Werte den diagnostischen Wert und die Validität der berechneten ADC-Karten für die Prostatadiagnostik beeinflussen.

Insgesamt 41 konsekutive Patienten mit gesichertem PCa unterzogen sich vor radikaler Prostatektomie einer multiparametrischen, endorektalen MR-Bildgebung bei 3 Tesla (Magnetom Tim Trio, Siemens Healthcare). Teil des Protokolls waren diffusionsgewichtete Sequenzen mit b -Werten von 0, 50, 400 und 800 s/mm^2 . Aus den diffusionsgewichteten Rohdaten wurden mit Hilfe eines einfachen monoexponentiellen Modells Parameterkarten des ADC unter Matlab (The Mathworks, Nattick, USA) berechnet. Hierfür wurden vier repräsentative Kombinationen von b -Werten (s/mm^2) gewählt: [0, 800] als *übliche*, [50, 800]

als *vorwiegend diffusionsgewichtete*, [400, 800] als *stark diffusionsgewichtete* Kombination und [0, 50, 400, 800] als Kombination *aller* Parameter.

Mit Hilfe einer ebenfalls unter Matlab erstellten Anwendung, die eine simultane und verblindete Auswertung der Bilder gestattete, wurden alle 4 ADC-Datensätze durch drei Radiologen mit 1, 4, und 8 Jahren MRT-Erfahrung ausgewertet. Die Untersucher wurden gebeten, die therapieführende Läsion anhand der ADC-Karten zu bestimmen und zusätzlich den diagnostischen Wert der jeweiligen ADC-Karten mit einem Punktesystem (Visual Score - VS) als sehr gut (2), befriedigend (1), oder schlecht (0) zu beurteilen. Für die quantitative Auswertung wurde durch zwei Auswerter im Konsens bei jedem Patienten die Läsion mit der stärksten ADC-Absenkung und damit die mutmaßlich therapieführende Läsion ausgewählt. Mit einem unter Matlab erstellten Softwaretool wurde innerhalb der Grenzen dieser Läsion eine Region eingezeichnet und zum Vergleich eine spiegelbildliche Region im gesunden Gewebe ausgewählt. Innerhalb dieser Regionen wurde für alle vier Kombinationen der *b*-Werte jeweils der mittlere ADC-Wert und der normierte ADC-Wert (Tumor vs. gesundes Gewebe) bestimmt. Darüber hinaus wurden die jeweils erhobenen ADC-Werte auf Korrelation mit dem Gleason Score untersucht. Mittels gängiger statistischer Tests wurde unter SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, USA) der Einfluss der *b*-Werte auf die Interobserverübereinstimmung, die subjektive Punktevergabe, auf quantitative Unterschiede der absoluten und normierten ADC-Werte sowie die Korrelation mit dem Gleason Score ermittelt.

Unter Nutzung der T2-gewichteten, morphologischen Bilder und ADC-Karten wurden durch die Untersucher 85 %, 83 % und 88 % der Tumoren entdeckt. Die Interobserverübereinstimmung betrug $\kappa=0,71$. Durch alle drei Auswerter wurden ADC-Karten auf Basis von $b=[50, 800]$ und $[0, 800]$ am besten ($VS=1,6\pm0,3$) bzw. zweitbesten ($VS=1,1\pm0,3$; $P<0,001$) bewertet. Insbesondere für niedrig-gradige Karzinome (Gleason Score ≤ 6 , 13/41 Patienten), wurde nur die Kombination $[50, 800]$ besser als befriedigend

($VS=1,4\pm0,3$) bewertet. Die Wahl der b -Werte hatte sowohl in gesundem als auch im malignen Gewebe einen hochgradig signifikanten ($P<0,001$) Einfluss auf die absoluten ADC-Werte, nicht jedoch auf den normierten ADC. Der mittlere Tumor-ADC zeigte für alle b -Wert-Kombinationen eine mäßige aber signifikant negative Korrelation (Spearman ρ : -0,38 bis -0,46; $P<0,05$) mit dem Gleason Score. Das Potential zur Unterscheidung zwischen aggressiven und indolenten Karzinomen nach der Gleason-Klassifikation war mit Werten im Bereich von 65 bis 70 % lediglich mäßig.

Es kann festgehalten werden, dass die absoluten ADC-Werte stark von der Wahl der zugrundeliegenden b -Werte abhängen und sich daher nicht ohne Weiteres zur allgemeingültigen Charakterisierung von Prostatakarzinomen eignen. Eine Alternative könnte der hier betrachtete, normierte ADC darstellen, der unempfindlicher gegenüber der jeweiligen Wahl der b -Werte zu sein scheint. Die vorliegende qualitative Auswertung legt ausdrücklich einen minimalen b -Wert $> 0 \text{ s/mm}^2$ zur Berechnung der ADC-Karten nahe, um die visuelle Auswertung zu verbessern. Eine wahrscheinliche Ursache für den besseren Bildeindruck ist der reduzierte Einfluss von Perfusionseffekten, die insbesondere bei niedrigen b -Werten zum Signal beitragen. Von den hier untersuchten, repräsentativen b -Wert-Kombinationen wurde $b=[50, 800] \text{ s/mm}^2$ am besten bewertet. Diese Auswahl erscheint auch aufgrund der überschaubaren Akquisitionszeit für die klinische Praxis geeignet, muss jedoch nicht die optimale Kombination darstellen. Eine Studie an einem größeren Patientenkollektiv, auch zur Validierung des Konzeptes eines normierten ADC-Wertes, ist anzustreben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Haberland J, Bertz J, Wolf U, Ziese T, Kurth B-M (2010) German cancer statistics 2004. BMC Cancer 10:52
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010) Cancer statistics 2010. CA Cancer J Clin 60:277–300
3. Holmberg L, Robinson D, Sandin F, et al (2011) A comparison of prostate cancer survival in England, Norway and Sweden: A population-based study. Cancer Epidemiol 36:e7-e12
4. [Keine Angabe von Autoren] (2011) StatBite prostate cancer U.S. mortality rate 2000-2008. J Natl Cancer Inst 103:1734
5. Adolfsson J, Garmo H, Varenhorst E, et al (2007) Clinical characteristics and primary treatment of prostate cancer in Sweden between 1996 and 2005. Scand J Urol Nephrol 41:456–477
6. Cooperberg MR, Odisho AY, Carroll PR (2012) Outcomes for radical prostatectomy: is it the singer, the song, or both? J Clin Oncol 30:476-478
7. [Keine Angabe von Autoren] (2006) Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Statistisches Bundesamt. Abrufbar von www.gbe-bund.de
8. Marr PL, Elkin EP, Arredondo SA, et al (2006) Comorbidity and primary treatment for localized prostate cancer: data from CaPSURE. J Urol 175:1326-1331
9. Stolzenburg J-U, Rabenalt R, Do M, et al (2005) Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: oncological and functional results after 700 procedures. J Urol 174:1271–1275
10. Stolzenburg J-U, Rabenalt R, Do M, et al (2008) Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Eur Urol 53:931-940

11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 59:61–71
12. Teh BS, Mai W-Y, Uhl BM, et al (2001) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose–volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:705–712
13. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:67–74
14. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al (2006) Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: Using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer. *Radiother Oncol* 80:355–362
15. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 24:1868–1876
16. Brawley OW, Ankerst DP, Thompson IM (2009) Screening for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 59:264–273
17. Ola B (2006) Watching the face of Janus – active surveillance as a strategy to reduce overtreatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 50:410–412
18. Sung HH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi H-Y, Lee HM (2012) Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: Advantages and limitations. *Prostate* DOI 10.1002/pros.22491. [Epub ahead of print]
19. Woodrum DA, Mynderse LA, Gorny KR, Amrami KK, McNichols RJ, Callstrom MR (2011) 3.0T MR-guided laser ablation of a prostate cancer recurrence in the postsurgical prostate bed. *J Vasc Interv Radiol* 22:929–34

20. Martínez-Monge R, Moreno M, Ciérvide R, et al (2012) External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e469–e476
21. Chris P (2004) Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 5:101–106
22. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708–1717
23. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L (2010) Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 184:131–135
24. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al (2007) Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: Characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 51:1244–1251
25. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al (2010) American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 60:70–98
26. Gleason DF (1992) Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 23:273–279
27. Wittekind C (2010) TNM 2010 Was ist neu? *Pathologe* 2:153–160
28. Young HH (1905) The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Bull Johns Hopkins Hosp* 16:314–321
29. Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR (1984) Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol* 132:690–692
30. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al (2001) Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *Urology* 58:994–998

31. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 151:1283–1290
32. Oesterling JE (1991) Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 145:907–923
33. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al (2001) Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 166:1679–1683
34. Tsivian M, Kimura M, Sun L, Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ et al (2009) Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant vs extended. BJU Int 105:1089-1092
35. Jadhav S, Sukumar S, Kumar G, Bhat S (2010) Prospective analysis of psychological distress in men being investigated for prostate cancer. Indian J Urol 26:490-493
36. Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H (2004) Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. Eur Urol 45:92–96
37. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA (1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 142:71-75
38. Müller-Lisse UL, Hofstetter A (2003) Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. Radiologe 43:432–440
39. McNeal JE (1988) Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. Semin Ultrasound CT MR 9:329–334
40. Scherthaner M, Helbich TH, Fueger BJ, et al (2011) MRT-gezielte interventionelle Verfahren zur Abklärung des Prostatakarzinoms. Radiologe 51:962-968
41. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM (2001) Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack

- of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 166:104–109
42. Schlemmer H-P (2010) Multiparametrische MRT der Prostata: Methode zur Früherkennung des Prostatakarzinoms? *Rofo* 182:1067–1075
 43. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al (1983) Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 141:1101–1110
 44. Kahn T, Bürrig K, Schmitz-Dräger B, Lewin JS, Fürst G, Mödder U (1989) Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 173:847-851
 45. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY (1989) Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 172:570-574
 46. Kim H-W, Buckley DL, Peterson DM, et al (2003) In vivo prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla using a transceive pelvic phased array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 38:443-451
 47. Sosna J, Rofsky NM, Gaston SM, DeWolf WC, Lenkinski RE. Determinations of prostate volume at 3-Tesla using an external phased array coil: comparison to pathologic specimens. *Acad Radiol* 10:846-853
 48. Baltzer PAT, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA (2010). Sensitivity and specificity of unenhanced MR mammography (DWI combined with T2-weighted TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesions. *Eur Radiol* 20:1101–1110
 49. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, et al (2010) Differential diagnosis of breast lesions 5 mm or less: is there a role for magnetic resonance imaging? *J Comput Assist Tomogr* 34:456-464

50. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman et al (2005) Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 237:541-549
51. Hom JJ, Coakley FV, Simko JP, et al (2006) Prostate cancer: endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging - distinction of true-positive results from chance-detected lesions. *Radiology* 238:192-199
52. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW (2006) Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol* 41:185-188
53. Fütterer JJ, Heijmink SWTPJ, Scheenen TWJ, et al (2006) Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 241:449-458
54. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al (2007) Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *Am J Roentgenol* 188:91-98
55. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 189:323-328
56. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al (2008) Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D ¹H MR spectroscopic imaging - correlation with pathologic findings. *Radiology* 246:480-488
57. Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, et al (2009) Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 252:449-457
58. Vilanova JC, Comet J, Barceló-Vidal C, et al (2009) Peripheral zone prostate cancer in patients with elevated PSA levels and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 253:135-143

59. Kim JK, Jang Y-J, Cho G (2009) Multidisciplinary functional MR imaging for prostate cancer. Korean J Radiol 10:535-551
60. Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ, et al (2010) Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. Am J Roentgenol 194:1414-1426
61. Wirth, M, Weissbach L, Ackermann R, et al (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Abrufbar unter www.aezq.de/edocs/pdf/info/s3-leitlinie-prostatakarzinom
62. Lawrence EM, Gnanapragasam VJ, Priest AN, Sala E (2012) The emerging role of diffusion-weighted MRI in prostate cancer management. Nat Rev Urol 9:94-101
63. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al (2011) Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. Eur Urol 59:477–494

ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

LEBENS LAUF

Daten zur Person

Name: Gregor Thörmer

Geburtsdatum: 29. April 1984, Waltershausen

Familienstand: Ledig

Nationalität: Deutsch

Adresse: Lange Strasse 31, 04103 Leipzig

Telefon: 0176 600 350 38

E-Mail: gregor.thoermer@medizin.uni-leipzig.de

Lebenslauf

08/1990 - 06/2002 Schulische Ausbildung in Friedrichroda

- Grundschule „Friedrich Buschmann“
- Gymnasium „Am Körnberg“, Allgemeine Hochschulreife: 1,0

07/2002 - 04/2003 Zivildienst (Krankenhaus Friedrichroda, Onkologie)

10/2003 - 01/2009 Studium der Physik (Universität Leipzig)

Abschluss: Diplom-Physiker: 1,2

04/2009 - Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig

2011 Young Investigator Award der Deutschen Röntgengesellschaft, Educational Stipend der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)

2012 Educational Stipend der ISMRM

Lehre und Kurse

WS 2008/2009	Tutor der Vorlesung "Experimentalphysik I", Fakultät für Physik und Geowissenschaften
WS 2009/2010	Seminarleiter zur Vorlesung "Experimentalphysik für Chemiker I", Fakultät für Physik und Geowissenschaften
SS 2009	Seminarleiter zur Vorlesung "Experimentalphysik für Chemiker II", Fakultät für Physik und Geowissenschaften
Seit 2010	Fortbildungskurse an der Uniklinik Leipzig in Kooperation mit dem Deutschen Verband Technischer Assistenten (DVTA): 2x jährlich „MRT für Anfänger“, 2x jährlich „MRT für Fortgeschrittene“

PUBLIKATIONEN

1. Thörmer G, Otto J, Reiss-Zimmermann, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, Franz T, Do M, Stolzenburg JU, Horn LC, Kahn T, Busse H (2012) Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. Eur Radiol. DOI 10.1007/s00330-012-2432-3 [Epub ahead of print]
2. Thörmer G, Garnov N, Moche M, Haase J, Kahn T, Busse H (2012) Simultaneous 3D localization of multiple MR-visible markers in fully reconstructed MR images: proof-of-concept for sub-second position tracking. Magn Reson Imaging 30:371-381
3. Garnov N, Thörmer G, Trampel R, Gründer W, Kahn T, Moche M, Busse H (2011) Suitability of miniature inductively coupled RF coils as MR-visible markers for clinical purposes. Med Phys 38:6327-6335
4. Busse H, Garnov N, Thörmer G, Zajonz D, Gründer W, Kahn T, Moche M (2010) Flexible add-on solution for MR image-guided interventions in a closed-bore scanner environment. Magn Reson Med 64:922-928

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Thomas Kahn und Dr. Harald Busse sehr für die angenehme Zusammenarbeit, wertvolle Unterstützung, Förderung und Geduld in den vergangenen Jahren danken. Für meine Doktorarbeit aber schulde ich sehr vielen Menschen, die ich leider nicht alle aufzählen kann, einen herzlichen Dank. Stellvertretend möchte ich daher den Koautoren des Publikationsmanuskriptes und damit allen beteiligten Mitarbeitern aus der Urologie, Pathologie und Radiologie für ihre Engagement, die unkomplizierte Überweisung von Patienten, Beantwortung von Fragen und Erfüllung von „Extrawünschen“ danken.

Ein ganz besonderes Wort des Dankes möchte ich an Frau Josephin Otto richten, ohne deren Engagement, Begeisterungsfähigkeit und Optimismus der Erfolg unserer gemeinsamen Forschungsarbeit aus meiner Sicht nicht vorstellbar wäre. Herrn Dr. Martin Reiss-Zimmermann danke ich sehr für die über dieses Projekt hinausgehende, unprätentiöse Zusammenarbeit, seine Zeit, Anregungen und Ideen. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Patricia und Karl-Heinz Thörmer, und meiner Freundin, Nadine Leclair, die mich unterstützt, begleitet und ertragen haben.